

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

THESE

N° 34

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Tadeusz SCHNEIDER

Né le 17 Septembre 1907, à Tarnopol (Pologne)

Contribution à l'étude
de l'intoxication
par les alcaloïdes de l'opium

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNE
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Tadeusz SCHNEIDER

Né le 17 Septembre 1907, à Tarnopol (Pologne)

Contribution à l'étude de l'intoxication par les alcaloïdes de l'opium

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1938

LE DOYEN.....

TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathol. expérimentale
LEMAIRE	Pathologie chirurgic.
LEVEUF	Pharmacologie.
MII J. LEVY	Neurol. et Psychiatrie
LEVY-VALENSI	Pathologie chirurgic.
MENEGAUX	Pathologie médicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie chirurgic.
MOULONGUET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Anat. pathologique.
OBERLING	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS	Médecine légale.
PIEDELIEVRE	Obstétrique.
PORTES	Ophthalmologie.
RENARD	Physiologie.
RICHEZ	Chimie biologique.
SANNIE	Pathologie chirurgic.
SENEQUE	Pathol. expérimentale
TROISIER	Pathologie médicale.
TURPIN	Obstétrique.
VIGNES	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Physiologie.
BUSQUET	Pathologie chirurgic.
CHAILLEY-BERT	Pharmacologie.

MM.

LEROUX	Anat. pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM

BASSET	Clinique Chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
LE LORIER	
METZGER	
GUENIOT	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MON FRÈRE

A MON PÈRE

Qui a fait de mon éducation et de mon instruction le souci constant et le but unique de son existence. J'adresse ici l'expression émue de mon affection filiale profonde et de ma reconnaissance sans bornes.

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
Conseiller Sanitaire Technique d'Hygiène de la Préfecture
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu accepter la Présidence
de cette thèse. Nos remerciements re-
connaissants et nos très respectueux
hommages.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR LOUIS GUILLAUME

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur d'Anatomie
Directeur de l'Ecole de Plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Tours

A M. ET MME SWIECICKI

Directeur des Services Parisiens de l'Agence
Télégraphique Polonaise

A M. LE DOCTEUR JEAN BRZENKOWSKI

A M. ET MME PIOTROWSKI

Rédacteur de l'Agence Télégraphique Polonaise

*En remerciement de tout ce qu'ils ont
bien voulu faire pour moi pendant mes
dernières années d'études. Je tiens à
exprimer ici, toute ma gratitude et
toute ma reconnaissance.*

A M^{LLE} MARCELLE LUTZ

ET A SA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde amitié.

A MES CAMARADES

A M^{LLE} ELEONORA DZIURZYNSKA
ET A SES PARENTS

*Faible témoignage de ma profonde et
sincère amitié, avec toute ma recon-
naissance.*

A M. LE DOCTEUR STANISLAV SOROKA

A M. STEFAN JAKUBOWSKI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION PAR LES ALCALOÏDES DE L'OPIUM

L'emploi de l'opium et des alcaloïdes qu'on a pu en extraire est extrêmement répandu en thérapeutique qui en tire les plus brillants résultats. Mais, parallèlement à l'extension thérapeutique de ces drogues, les cas d'intoxication aiguë et surtout chronique par ces substances sédatives, se sont multipliés d'une manière inquiétante. Malgré leur réglementation internationale très stricte concernant la fabrication et la vente de l'opium et de ses dérivés, le trafic des opiacés est encore si important, que c'est par centaines qu'on a l'occasion d'observer des morphinomanes, dans les services spéciaux.

La poudre d'opium elle-même est beaucoup plus rarement cause d'intoxication aiguë ou chronique que ses alcaloïdes. Parmi ceux-ci, les alcaloïdes du groupe phénantrénique et surtout la morphine, occupent la place, de beaucoup, la plus importante dans l'étiologie de ces intoxications. Beaucoup plus rarement, on doit incriminer les alcaloïdes du groupe isoquinoléinique, dans lequel se range, par exemple la papavérine.

A quelques nuances près, le tableau clinique, les modifications physio-pathologiques auxquels donne lieu l'absorption de ces substances, sont identiques quelle que soit leur composition chimique exacte. Cette similitude d'action est due peut-être à une similitude de structure moléculaire, mais aussi, sans doute, à une propriété physiologique commune : la dépression du système nerveux central.

L'intoxication aiguë par les alcaloïdes de l'opium rare, quoique non exceptionnelle, réalise un tableau clinique où, les propriétés pharmacodynamiques de la drogue sont poussées au maximum. Il est important d'en faire un diagnostic précoce afin de mettre en œuvre une thérapeutique dont les chances d'efficacité seront fonction de sa précocité.

L'intoxication chronique par ces substances, extrêmement fréquente, nous retiendra plus longtemps. Elle est, en effet, du plus haut intérêt et occupe une place toute spéciale en pathologie générale. Cette intoxication chronique est caractérisée, en effet, par deux phénomènes principaux et très remarquables : d'une part, une tolérance extraordinaire à l'action toxique de la drogue, une véritable accoutumance médicamenteuse ; d'autre part, l'organisme ainsi chroniquement soumis à l'action de la substance, ne peut plus se passer de celle-ci après

un certain temps, le toxique est devenu indispensable à l'organisme vivant et sa suppression brusque peut entraîner des troubles les plus graves, c'est la toxicomanie.

Cette modification si particulière de l'organisme est d'une grande importance théorique et pratique.

Au point de vue théorique, elle fournit l'exemple d'un type particulier des rapports possibles entre un organisme vivant et les agents extérieurs. Ces rapports ont été étudiés de très près ces dernières années. On a découvert et expliqué en grande partie les mécanismes pathogéniques des deux grands types de réaction dont dispose l'organisme : hyperergie, refus violent de l'agent extérieur, comme cela a lieu dans l'anaphylaxie ; et, à l'opposé, hyposensibilité, immunité complète mettant l'agent externe dans l'impossibilité de nuire. Le phénomène de l'accoutumance aux opiacés et l'asservissement de l'organisme à ces drogues est un phénomène très différent, bien distinct sans doute de l'immunité antimicrobienne par exemple ; sa nature est encore loin d'être élucidée.

Au point de vue pratique, la connaissance du mécanisme de l'accoutumance et de la toxicomanie aurait également une importance considérable. Elle permettrait de secourir et de libérer les malades de

l'emprise de la drogue par des moyens physiologiques, indolores et rapides. Elle permettrait un traitement prophylactique de la morphinomanie médicamenteuse, en empêchant l'accoutumance de l'organisme médicamenteux, qui oblige le médecin à augmenter sans cesse la dose du toxique et qui crée de toutes pièces une maladie nouvelle, grave et souvent plus pénible que celle qu'on soignait au début.

PREMIÈRE PARTIE

LE MORPHINISME AIGU

L'introduction d'un alcaloïde de l'opium dans un organisme non habitué à cette substance fait apparaître toute une série de symptômes dont l'intensité et la durée dépendent de la dose absorbée. L'absorption étant moindre par voie digestive, car incomplète et affaiblie encore par le passage hépatique, l'administration de la morphine par voie entérale donne lieu à peu de troubles. La voie sous-cutanée est la plus employée.

L'injection de morphine réalisée par le médecin provoque déjà un état de morphinisme aigu, transitoire, auquel la thérapeute demande un effet calmant et que nous aurons à décrire brièvement. Force-t-on la dose et le morphinisme thérapeutique se transformera en intoxication morphinique vraie, des plus graves.

A. — L'ACTION MÉDICAMENTEUSE DE LA MORPHINE

I. — SYMPTÔMES

Cinq à dix minutes après l'injection sous-cutanée de morphine l'action *analgésique*, action principale se fait déjà sentir. Les douleurs, par définition vives, puisqu'elles ont nécessité cette médication, s'atténuent, puis disparaissent.

L'action analgésique s'accompagne d'une sensation d'*euphorie* non moins importante. Elle est constante, quoique variable dans son intensité. Simple accroissement de la vitalité dans certains cas, elle peut quelquefois produire une transformation complète de l'individualité psychique : le patient se sent libéré de tout souci, voit tout en rose, il peut même faire des rêves éveillés, très agréables. Cette sensation d'euphorie est tellement intense que, pour pouvoir la goûter plus pleinement, les malades luttent contre le *besoin de sommeil*, autre effet de la drogue.

Nous ne pouvons décrire les autres effets, se-

conclaires, de la morphine. Ils sont très nombreux; la peau est mieux irriguée, moite, le visage se colore très souvent; le pouls mieux frappé, se ralentit après s'être légèrement accéléré; la sécrétion gastrique est accrue, le péristaltisme intestinal s'arrête après un stade d'intensification. La pupille se rétrécit, réagit plus lentement à la lumière.

Tous ces symptômes disparaissent progressivement de deux à six heures. Les douleurs, les soucis réapparaissent. Même si l'affection primitive n'est pas douloureuse, la vie normale apparaît, par contraste avec l'euphorie morphinique, particulièrement terne et misérable. Cette *phase négative* est un facteur important de la morphinomanie.

II. — MÉCANISME

Il est admis actuellement que l'action de la morphine est avant tout *centrale* qui commande la plupart des manifestations périphériques. L'action la plus remarquable de la morphine est l'action dépressive, paralysante, sur les centres nerveux. Ainsi doivent s'expliquer l'analgésie centrale, l'hyposensibilité des centres de la toux, de la respiration, de la déglutition, du vomissement. Le myosis peut être interprété comme le résultat d'une paralysie de l'ap-

pareil de freinage, dans le centre de l'oculomoteur. Le pouls est ralenti, la tension baisse. La sécrétion des glandes diminue, les vaso-moteurs sont paralysés. Les fonctions sexuelles sont inhibées.

Chose importante, toutes ces modifications n'apparaissent qu'à l'acmé de l'action de la drogue. Mais, au début de l'action de celle-ci, c'est leur inverse qu'on observe habituellement. *L'action dépressive de la morphine, importante et prolongée, succède à une action excitante, légère et transitoire.* Nous verrons l'importance de cette constatation dans l'interprétation de la morphinomanie.

Quant à l'action de la morphine sur le système nerveux végétatif, elle est très difficile à étudier. Elle ne semble pas agir électivement sur telle ou telle autre partie du système.

B. — L'INTOXICATION MORPHINIQUE AIGUE

I. — ETIOLOGIE

Dans la grande majorité des cas il s'agit de *suicide*. Ce mode de suicide est choisi assez souvent, le désespéré cherchant une mort agréable et indolore. Cependant, depuis l'extension des barbituriques, qu'on se procure plus facilement, ce facteur étiologique cède le pas à *l'intoxication accidentelle*, due à une erreur de dose ou à une confusion de médicaments. Enfin, l'intoxication criminelle peut s'observer, la saveur amère désagréable de la morphine, peut être facilement masquée par celle du café fort très sucré.

II. — SYMPTÔMES

Aux symptômes habituellement observés après une dose thérapeutique de morphine et que nous avons décrits plus haut, succède petit à petit une phase où, tous les signes de dépressions s'accroissant, le malade tombe progressivement dans le

coma profond, flasque, avec abolition des réflexes, sans signes en foyer à l'examen neurologique. La peau est très pâle couverte de sueurs, plus tard cyanotique. La respiration est ralentie, superficielle, irrégulière, quelquefois à type de Cheyne-Stokes. Le pouls est lent, petit, la tension artérielle effondrée. L'hypothermie est de règle. Un signe est assez particulier et peut aiguiller le diagnostic dans les cas difficiles : c'est le *myosis* extrêmement serré.

L'évolution fatale est l'issue fréquente de cette intoxication. Elle est due quelquefois à une broncho-pneumonie de déglutition. Au dernier stade de cet empoisonnement il n'est pas exceptionnel de noter des convulsions épileptiformes des muscles ; les pupilles s'élargissent à l'approche de la mort qui survient par paralysie complète du centre respiratoire bulbaire. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette manifestation paradoxale.

Dans les cas favorables, le coma se prolonge plusieurs jours, le malade en sort très lentement et pendant longtemps encore garde une céphalée intense, des nausées, une constipation opiniâtre.

III. — PRONOSTIC

La dose toxique mortelle de morphine est en moyenne de 0 gr. 20 à 0 gr. 30. Cependant, les va-

fiations individuelles de la susceptibilité à la morphine, se font dans de larges limites.

L'intoxication combinée par la morphine associée à un autre toxique est particulièrement grave (sommifères, scopolamine, cocaïne). L'intoxication par voie buccale est moins grave, car plus accessible au traitement. La précocité de celui-ci est, évidemment, un élément important du pronostic.

IV. — DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'intoxication morphinique aiguë se pose avec tous les états comateux profonds. Il faudra donc éliminer d'abord une lésion en foyer ou diffuse du système nerveux central. Le coma diabétique est facilement éliminé par ses signes cliniques et chimiques. Le coma urémique peut ressembler à l'intoxication morphinique par sa pâleur, son myosis, sa respiration de Cheyne-Stokes. Mais ces malades sont hypertendus, leur coma est, en général, moins profond. L'azotémie élevée lèvera tous les doutes.

Plus difficile est le diagnostic avec toute la série des autres empoisonnements. Ce diagnostic est difficile, d'autant plus que l'intoxication morphinique est souvent mixte et par là, atypique dans ses

manifestations (ainsi l'intoxication mixte par la morphine et la scopolamine donne toujours lieu à la mydriase).

En dehors des renseignements fournis par l'entourage du malade, le diagnostic ne pourra être affirmé que par l'examen chimique des excréta. Cette recherche de la morphine est très délicate ; elle ne peut être mise en œuvre avec succès que dans les intoxications massives (dose de morphine supérieure à 0 gr. 15, prise en une fois).

I. — *Mise en évidence de la morphine dans les urines d'après Loofs.* Cette recherche comporte successivement les temps suivants :

a) Extraction de l'alcaloïde par l'alcool à l'état de sulfate.

b) Purification par l'éther et l'alcool amylique en milieu acide, de l'extrait alcoolique, dissous dans l'eau. Le sulfate de l'alcaloïde reste ainsi dans la portion aqueuse.

c) Après alcalinisation du milieu, reprise de l'alcaloïde par l'alcool amylique à chaud.

d) Purification de la morphine en la reprenant par l'eau chlorhydrique.

e) Alcalinisation, puis reprise par le chloroforme à chaud.

f) Caractérisation de la morphine par le réac-

tif de Marquis (formol et acide sulfurique, col. violette), de Fröhde (ac. molybdique et sulfurique, coloration rouge-violet, puis pourpre, brune et verte), de Pellagrie, plus rarement employée.

2. — *Mise en évidence de la morphine dans le sang.* — Elle n'est possible que dans les intoxications massives et, encore, pendant une très courte période. Elle s'effectue selon la méthode de Denigès (HCl et ammoniaque — coloration rouge foncée). Cette méthode ne peut être employée que pour le sang de l'homme.

V. — TRAITEMENT

Un ou plusieurs lavages d'estomac sont indiqués même lorsque l'intoxication s'est faite par voie parentérale. La morphine est, en effet, toujours excrétée en partie par l'estomac. Ce lavage sera fait avec une solution de permanganate de potasse à 1/2 — 2 % qui oxyde la morphine et la transforme en oxydimorphine anodine pour l'organisme. Les lavages seront terminés par l'introduction dans l'estomac de suspension de charbon qui fixe la morphine.

On veillera sur les fonctions d'élimination avec un soin tout particulier. La vessie sera vidée par

sondage aseptique. On donnera des lavements intestinaux fréquents. L'injection de sérum salé favorisera la diurèse.

L'apparition de troubles de la respiration est une indication d'une aggravation importante de l'état du malade. Toute la thérapeutique sera alors dirigée contre l'asphyxie. On excitera le centre respiratoire par des excitations des nerfs périphériques (trijumeau, olfactif) mécaniques, physiques, (compresses froides), chimiques (inhalation d'ammoniacque). Dans les cas graves il ne faut pas hésiter à recourir à la respiration artificielle. On a même préconisé de pratiquer une trachéotomie, si la paralysie du centre respiratoire se prolonge (Brauer). On pourra ainsi faire de véritables lavages des bronches pour les débarrasser des mucosités dont elles sont encombrées, d'autre part, l'introduction par la canule d'anhydride carbonique jusqu'à la bifurcation trachéale peut quelquefois donner chez l'homme comme chez l'animal (Volhard) des résultats inespérés.

Le seul médicament indiqué, en dehors des toniques généraux (camphre, spartéine, caféine) est la lobéline dont les effets sont quelquefois véritablement surprenants. On peut en injecter par doses fractionnées 0 gr. 1 par jour (voie intramusculaire). On peut sans inconvénient injecter lentement et

prudemment 0 gr. 003 dans les veines. La respiration s'améliore alors très rapidement.

Par contre l'atropine, considérée comme un antidote de la morphine et un excitant du centre respiratoire doit être formellement proscrite dans les cas graves ; en tout cas, on ne doit pas dépasser les doses habituelles de ce médicament. Becken a observé un cas de mort avec 0 gr. 001 d'atropine dans une intoxication morphinique sévère. L'atropine à forte dose peut donc encore aggraver la lésion du centre respiratoire ; elle réduit, par ailleurs, la sécrétion rénale.

VI. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A l'autopsie des malades morts par intoxication morphinique on trouve une forte hyperémie des enveloppes du cerveau et des sinus.

DEUXIEME PARTIE

LE MORPHINISME CHRONIQUE

Contrairement à l'intoxication aiguë par la morphine, l'intoxication chronique est extrêmement fréquente. C'est elle qui domine le problème de l'intoxication par les alcaloïdes de l'opium, tant par ses particularités cliniques et évolutives que par la difficulté de son traitement. Celui-ci est encore trop souvent symptomatique, consistant en une suppression plus ou moins brutale de la drogue, toujours pénible pour le malade et pour le médecin, souvent impossible à réaliser rapidement.

La question du traitement logique et indolore de la morphinomanie a été beaucoup étudiée ces dernières années. Des recherches sur la pathogénie de cette curieuse affection découlent certaines indications thérapeutiques, quelquefois pleinement efficaces. Aussi, après avoir étudié brièvement les problèmes étiologiques et cliniques de l'intoxication

chronique par la morphine et après avoir décrit rapidement les méthodes anciennes, purement symptomatiques, pourrait-on dire, de traitement, nous rapporterons avec quelques détails les théories pathogéniques qui ont été proposées pour expliquer le mécanisme de la toxicomanie et qui permettent la mise en œuvre d'un traitement pathogénique. Ce point important nous a paru particulièrement intéressant ; c'est cet aspect du problème que nous avons surtout étudié ; c'est aussi lui qui a servi de point de départ pour ce travail.

I. — ETIOLOGIE

Il est classique de dire qu'il y a deux catégories de toxicomanes : ceux qui le deviennent, par l'effet d'un hasard, à l'occasion d'un traitement institué pour une affection douloureuse et rebelle aux thérapeutiques habituelles ; et, d'autre part, ceux qui entrent dans la toxicomanie par une prédisposition psychique particulière.

A. — TOXICOMANIE OCCASIONNELLES

Les toxicomanes d'occasion sont des individus psychiquement sains. Leur personnalité est forte ; ils trouvent en eux-mêmes les éléments de lutte que représente la vie ; pour la supporter ils n'ont besoin d'aucun stimulant. C'est uniquement par un effet pharmacodynamique qu'on doit expliquer l'accoutumance et le besoin de la drogue qui leur a été imposée par le médecin pour calmer une affection douloureuse (tabès ; coliques viscérales, rhumatismes, algies diverses, cardiopathies, etc...).

Le pronostic de cette toxicomanie d'occasion est relativement peu grave. Ces malades, asservis

pendant quelque temps au toxique, ne tardent pas à s'apercevoir de ses méfaits et demandent rapidement une cure de désintoxication qui sera aisée et durable, le malade reprenant sa vie habituelle dès la suppression complète du poison.

B. — LA TOXICOMANIE CONSTITUTIONNELLE

La toxicomanie constitutionnelle s'oppose point par point à la toxicomanie d'occasion que nous venons de décrire. Elle évolue chez des individus à psychisme particulier que nous aurons à étudier. Le contact avec la drogue, même quand il est le résultat d'une occasion se présentant fortuitement, joue un rôle important dans la vie du sujet qui cherchera coûte que coûte à multiplier les sensations d'euphorie que le toxique lui a procurée. L'accoutumance au poison s'effectuera dès lors très vite et en quelques semaines un tel malade arrivera à des doses considérables dont il ne pourra plus se passer et qu'il sera obligé d'augmenter sans cesse pour en tirer tout le plaisir voulu. C'est chez ces sujets, pour qui la cure de désintoxication est une hantise, que le traitement sera le plus difficile et les récidives les plus fréquentes, sinon constantes.

I. — Cause principale : le terrain psychopathique

La personnalité prémorbide du morphinomane est très particulière. Il s'agit d'individus sans caractère, sans volonté, sans résistance, nerveux et hypersensibles, incapables de prendre une décision ferme, dépourvus de toute arme dans la lutte de la vie. Ils présentent une tendance à exagérer le moindre mal, la moindre souffrance. Même avant le début de la morphinomanie, ils appartiennent à la catégorie des psychopathes graves, des névrosés, dont les complexes morbides sont profondément enracinés dans la structure intime de leur personnalité. Le narcotique qu'ils rencontrent un beau jour leur montre une issue, un moyen de fuir les difficultés de la vie en leur procurant une sensation d'harmonie jamais encore éprouvée.

2. — Causes accessoires

Sur ce terrain prédisposé, l'apparition du narcotique peut se faire sous des prétextes variables.

a) C'est quelquefois à l'occasion d'une douleur physique réelle que le médecin a prescrit une injection de morphine. De Vera évalue à 40 % la fréquence de ce morphisme iatrogène.

b) C'est parce que, dans d'autres cas, la drogue est facilement obtenue et accessible à un tel individu, que la tentation exerce facilement son effet. Tel est le cas des médecins, pharmaciens, infirmières, etc... toutes professions dans lesquelles se recrutent grand nombre de morphinomanes.

c) L'imitation est un facteur non négligeable chez des individus, vivant dans un milieu de toxicomanes qui vantent les effets de la drogue.

d) Enfin, la curiosité, suscitée par les récits, les lectures (Cl. Farrère, etc.) est également un facteur qui déterminera un morphinomane à se procurer à tout prix le narcotique.

II. — MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. — Nous ne reviendrons pas ici sur les symptômes subjectifs qui déterminent les injections de morphine (action analgésique, euphorie) et que nous avons décrits à propos de l'action médicamenteuse de la morphine. Ce stade d'euphorie, où les malades semblent actifs, gais, heureux, ne peut bientôt être entretenu que grâce à des doses plus ou moins importantes du poison, et bientôt en quelques semaines, des doses même considérables de celui-ci ne produiront même plus une sensation d'euphorie.

B. — Pendant cette période qu'on pourrait appeler « période des doses d'entretien ou d'équilibre », apparaissent les caractères les plus remarquables de la morphinomanie qu'on peut ranger sous trois chapitres.

1. — la tolérance de doses très élevées de morphine,

2. — l'accoutumance de certains appareils et fonctions à l'action de la drogue.

3. — l'asservissement à la drogue et les troubles que provoque sa suppression.

1° La tolérance à la morphine est très vite accrue. Les morphinomanes atteignent quelquefois des doses qui sont cinq, huit, dix fois supérieures à une dose minima mortelle chez un individu non accoutumé. La dose absorbée par un morphinomane en un jour peut tuer 7.000 individus sains (Ostromislensky).

2° Cependant, malgré cette tolérance de doses mortelles de morphine, l'émoussement de l'effet habituel de cette drogue ne porte pas sur tous les organes. Ainsi, par exemple, l'effet de la bradypnée morphinique est obtenu de la même façon chez un morphinomane chez qui l'effet sédatif n'apparaît plus. C'est qu'en fait l'accoutumance ne s'effectue que pour un certain nombre d'appareils, et, chose importante, elle a lieu avec une précocité et une intensité particulières pour l'action de la drogue que recherche le malade avec tant d'avidité : l'action analgésique et l'action euphorique. C'est à cause de cette accoutumance que le malade s'engage dans un cercle vicieux qui, avec la diminution du plaisir, comporte la nécessité d'augmenter sans cesse la quantité de poison. Il arrive enfin un moment où celui-ci, bien qu'absorbé à très fortes doses, ne

procure plus au malade aucune satisfaction. Il est obligé de continuer l'absorption du toxique, uniquement pour parer aux troubles d'abstinence.

3° Les troubles dus à la suppression du toxique prouvent que la toximanie n'est pas un phénomène uniquement psychique, comme certains l'avaient soutenu autrefois, mais qu'elle comporte un substratum anatomique et suppose un trouble physiologique profond. Quelques heures après la dernière injection de morphine, brusquement le malade est pris d'un malaise, l'œil devient terne, la peau grise, des symptômes d'excitation apparaissent, un tremblement des mains, une irritabilité très marquée, agitation, irascibilité ; si, à ce moment, une nouvelle injection de morphine n'est pas pratiquée, les troubles vont s'aggraver encore : une sécrétion importante de toutes les glandes explique la sudation, l'éternuement, la salivation, la diarrhée et les vomissements. Ces phénomènes sont très douloureux, s'accompagnent de coliques très pénibles, fréquemment répétées, d'autant plus mal supportées que l'état psychique du malade est très gravement altéré : anxieux, irritable, il est en proie à une sensation de mort imminente. L'insomnie est incomplète, l'anorexie très marquée. En quelques jours l'état général du malade est profondément al-

téré. Cet état peut durer plusieurs jours, quelquefois deux à trois semaines. Il peut s'aggraver progressivement, l'excitation peut faire place à une période de dépression psychique et même physique ; un collapsus grave peut produire la mort du sujet. Cette éventualité est, heureusement rare et, en général, après 15 jours d'un état très pénible, le sevrage du malade est mieux supporté, les troubles disparaissent progressivement et le malade est guéri de sa toxicomanie.

C. — Si le traitement n'a pas été entrepris à la période précédente, la continuation de l'intoxication chronique va faire des ravages encore plus importants. Les nouvelles injections de morphine, loin de provoquer des sensations agréables, aggravent encore l'état psychique et somatique du sujet. Même l'injection d'une nouvelle dose de morphine ne peut plus faire disparaître, ne serait-ce que pour un temps, des signes tels que tremblement important des mains, excitabilité très marquée, crises de colère, insomnie absolue. C'est le stade de l'intolérance pendant lequel le malade voit ses troubles s'aggraver rapidement qui le poussent au suicide ou l'incitent à demander une cure de désintoxication.

Nous ne pouvons insister ici plus longuement

sur les différentes modifications fonctionnelles et physiques des morphinomanes. Signalons seulement qu'à un moment avancé de l'intoxication, l'amaigrissement, la constipation sont constants, que la fonction génitale est toujours inhibée ; les pupilles étroites et paresseuses ; le pouls lent et hypotendu ; la peau, le siège d'abcès très nombreux.

III. — TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement symptomatique, seul employé il y a encore quelques années consiste essentiellement en la suppression de la drogue, en le sevrage du malade avec, comme correctif des troubles d'abstinence, administration de substances chimiques ou biologiques diverses. La technique même du sevrage était également variable.

Le sevrage brusque pur et simple, la suppression brutale de la drogue sans traitement sédatif associé est à rejeter formellement. C'est une méthode inhumaine très douloureuse, mettant à l'épreuve la bonne volonté du sujet, déjà si affaiblie ; elle n'est pas, d'ailleurs, exempte de danger à cause des troubles graves de l'état général que provoque la suppression du poison.

Le sevrage lent est une méthode plus utilisable. Elle consiste à diminuer petit à petit et très progressivement la dose de morphine quotidienne en remplaçant dans la seringue une quantité de morphine par une quantité équivalente de sérum physiologique. Cette diminution des doses se fait à l'insu du malade. Après la suppression complète du

toxique, on continue encore pendant quelques jours les injections de sérum physiologique. Puis on annonce au malade qu'il est guéri et qu'il n'a plus aucune raison d'avoir aucun trouble d'abstinence. Cette méthode serait excellente, si elle ne durait pas très longtemps, des semaines, voire des mois, rendue souvent difficile par la mauvaise volonté du malade.

Le sevrage rapide tend à supprimer le poison non plus brusquement, mais assez rapidement, en quelques jours, ou deux semaines, en faisant tolérer cette suppression rapide de la drogue par des médications adjuvantes.

Ces médications associées sont très variables. Il va de soi que chez ces sujets on sera toujours prêt à remédier aux phénomènes de défaillance, de collapsus cardiaque particulièrement fréquents (camphre, spartéine, caféine, etc.). On donnera des boissons abondantes, des diurétiques qui favoriseront l'élimination du toxique, des purgatifs, etc...

Certains auteurs ont proposé de supprimer brusquement un alcaloïde de l'opium en faisant tolérer la suppression par l'administration d'une autre alcaloïde (substitution de la codéine à la morphine, par exemple). Méthode à rejeter car elle transforme un toxicomane en un toxicomane as-

servi à une autre drogue, non moins difficile à supprimer.

Speer a proposé de supprimer brutalement le poison chez un malade plongé artificiellement dans un état de sommeil crépusculaire obtenu par de fortes doses de gardénal et de scopolamine. Au bout de 3 à 4 jours de cet état, le malade se réveille guéri de sa maladie. Cette méthode de traitement ne semble pas inoffensive.

Klingmann et Everts suppriment également brusquement le narcotique et administrent en même temps de la scopolamine puis de la pilocarpine associée à des sels de calcium. Le traitement dure quelques jours seulement. Ce traitement ne serait possible que chez le sujet jeune et indemne de toute lésion viscérale, cardio-vasculaire, en particulier.

L'hyperglycémie constatée chez l'homme et les animaux accoutumés à la morphine a suggéré à Anton et ses collaborateurs l'idée de faciliter le sevrage par des injections d'insuline. Nous verrons que cette hormone est utilisée également dans un autre traitement dont nous parlerons plus loin.

Enfin, le sevrage une fois effectué, on n'oubliera pas de stimuler l'état général du malade, de le considérer comme un intoxiqué chronique et sur-

tout, de mettre en œuvre un traitement psychothérapique destiné à transformer la personnalité du sujet afin d'éviter les récidives.

Ces derniers temps, des recherches pathogéniques nouvelles ont permis d'envisager des thérapeutiques plus modernes de la toxicomanie. Nous les décrirons en même temps que les diverses théories pathogéniques de la toxicomanie.

IV. — THÉORIES PATHOGÉNIQUES.

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

La plupart des travaux sur le morphinisme chronique ont été consacrés à la pathogénie de l'accoutumance à la substance toxique et des phénomènes de besoin qu'on observe dans la morphinomanie humaine. Cette étude se heurte à de très nombreuses difficultés. Sa reproduction expérimentale, possible sur des animaux divers (singe, chien, lapin, cobaye, souris) ne reproduit pas très exactement le tableau de la morphinomanie humaine : l'accoutumance à la dose toxique mortelle, quoique encore nette chez les animaux, n'atteint pas les proportions surprenantes qu'on peut observer chez l'homme. La dose minima mortelle nécessaire chez les animaux accoutumés n'est que légèrement supérieure à la dose minime mortelle de l'animal normal.

Beaucoup plus facile à étudier est l'accoutumance des animaux à certains effets fonctionnels de la morphine. Nous avons déjà insisté sur le fait que certains appareils s'accoutument à l'action de

la drogue et cela, aussi bien pour les actions de dépression (hypnotique, paralysante) que d'excitation (vomissements). Mais d'autres appareils restent réfractaires à l'accoutumance et même à un état avancé de l'intoxication chronique réagissent au cours d'une nouvelle administration du poison comme chez l'animal normal. D'ailleurs, ces appareils réfractaires ne sont pas les mêmes chez différents animaux. Ainsi, chez le chien c'est le vague cardiaque qui ne s'accoutume pas, alors que chez le lapin, cet appareil s'accoutume contrairement au vague respiratoire. Cette notion d'absence de parallélisme entre l'accoutumance de différents appareils est primordiale dans l'étude pathogénique de la morphinomanie.

Un autre point qui rend difficile l'étude expérimentale de l'accoutumance à la morphine est l'absence de phénomène de « besoin » chez les animaux et de troubles d'abstinence liés à la suppression de la drogue. Elle laisse donc toujours persister un certain doute quant à l'identité des résultats fournis par l'expérimentation avec les processus qui ont lieu chez l'homme.

Enfin, la plupart des dosages chimiques et biologiques de la morphine, effectués dans différents viscères ou appareils et si importants pour la com-

préhension exacte de la destinée de la morphine dans l'organisme, ont été faits par des procédés insuffisants, imprécis ou non spécifiques. Même quand les doses de morphine absorbées sont considérables, la répartition de cette substance dans les viscères n'est pas assez importante pour être accessible à l'investigation du chimiste. C'est pourquoi presque tous les résultats donnés par de nombreux auteurs sont contradictoires et imprécis. D'ailleurs, trouverait-on un moyen de dosage précis de la morphine dans les tissus, que se poserait encore la question de savoir si l'absorption est uniforme dans les différentes parties de ce tissu. Ce problème est surtout important pour le système nerveux central où, nous l'avons vu, les différentes parties ne réagissent pas de la même façon à l'administration prolongée du médicament.

Nous envisagerons successivement les différentes théories pathogéniques de l'accoutumance à la morphine, nous passerons en revue les critiques qui ont été faites à chacune d'elles. Le phénomène de l'accoutumance à la morphine est d'ailleurs tellement complexe que chacune des théories contient sans doute une part de vérité.

1° *Théorie de l'anticorps spécifique de la morphine*

La théorie de l'antimorphine a été soutenue par Bishop. Pour cet auteur, l'introduction de morphine dans un organisme vivant fait apparaître une substance spécifique nouvelle, un anticorps. Cette substance possède à l'état libre les propriétés d'un poison qui se manifestent par les symptômes d'abstinence. Par contre, par la conjugaison avec une nouvelle dose de morphine, l'individu accoutumé voit ses troubles disparaître grâce à la neutralisation de cet anticorps. En d'autres termes, l'anticorps rend la morphine inoffensive et celle-ci rend également l'anticorps inoffensif. Par l'action réciproque les deux substances perdent les propriétés toxiques.

Cette théorie est infirmée par l'expérimentation. On n'a jamais pu isoler cet anticorps toxique. Pellini a montré qu'au cours de l'abstinence chez le chien, il n'existe pas de poisons dans le sang et cette expérience a été réalisée par bien d'autres. La théorie de l'anticorps spécifique se rapproche de la théorie de l'oxydation intensifiée de la morphine dans l'organisme accoutumé. C'est cette théorie que nous allons envisager maintenant.

2° *Théorie de l'oxydation rapide de la morphine*

La théorie de la destruction rapide de la mor-

phine dans l'organisme accoutumé et de son élimination rapide connut une grande vogue. On prétendait que sous l'influence de l'introduction répétée de la drogue dans l'organisme, la morphine circulante était diminuée considérablement par rapport à celle qu'il est possible de trouver dans un organisme non accoutumé. Cette diminution relative, de la morphine circulante serait due à une élimination plus rapide par les émonctoires et surtout, à une oxydation plus rapide, plus intense, plus complète de la morphine. Le produit de l'oxydation de la morphine, l'oxydimorphine, apparaissant ainsi dans le sang quelque temps après une injection de morphine, serait responsable des phénomènes d'abstinence et de la diminution de l'effet dépressif de la morphine.

Des recherches très nombreuses ont été effectuées pour vérifier cette hypothèse. Elles se heurtent toutes à l'objection qu'on peut faire à ces méthodes de dosage, toutes imprécises pour les quantités infimes de morphine auxquelles on a affaire.

Un fait paraît indiscutable : c'est qu'au cours de l'accoutumance à la morphine l'élimination intestinale, la plus importante habituellement, diminue considérablement. Ce fait n'est pourtant pas une objection grave pour la théorie de l'élimination

rapide — on peut dire, en effet, que la morphine est fixée par les tissus où elle est oxydée.

Les dosages de morphine dans le sang circulant a donné des résultats contradictoires. Hatcher et Gold, Fleischmann, Wolff, Riegel et Fry trouvent la même quantité de morphine circulante chez l'animal normal et accoutumé ; Ternuchi et Kai retrouvent chez l'animal accoutumé une quantité plus faible de morphine circulante ; c'est le résultat inverse qui est obtenu par Plant et Pierce.

Des recherches variées ont été entreprises pour vérifier cette hypothèse de la destruction de la morphine par une voie indirecte. C'est ainsi qu'on a essayé de déterminer le degré et l'importance de la fixation tissulaire de la drogue. Les résultats sont encore contradictoires (fixation accrue dans le tissu nerveux pour Cloetta, dans le tissu musculaire pour Ternuchi et Kai pour Plant et Pierce ; fixation très faible ou nulle, au contraire, pour Keeser, Oelkers et Raetz).

On a essayé de retrouver l'oxydimorphine circulante qui, selon l'hypothèse de Marmé, serait responsable des troubles d'abstinence. Il est impossible de retrouver cette substance à aucun moment chez l'animal accoutumé, ni par des méthodes physiologiques ni par des méthodes chimiques. D'ailleurs, l'administration prolongée d'oxydimorphine

à un animal détermine son accoutumance à cette drogue.

On a, enfin, cherché si une modification quelconque des processus d'oxydation de l'organisme ne pouvait pas apporter une contribution à la théorie de la destruction de la morphine par l'organisme accoutumé. Après une injection de morphine chez un animal non accoutumé, les groupements sulfhydrylés des tissus, dont on sait l'importance dans les processus d'oxydo-réduction, diminuent rapidement. Mais au cours de l'accoutumance, loin d'augmenter, comme cela devrait avoir lieu, si l'organisme avait acquis une capacité d'oxydation plus grande, ils sont constamment plus faibles, la glutathionémie est diminuée entre deux injections successives. Cette hypoglutathionémie semble infirmer l'hypothèse d'une augmentation de la capacité d'oxydation des tissus dans l'organisme accoutumé (Cahen).

D'ailleurs, trouverait-on une augmentation nette de la capacité d'oxydation des tissus qu'il serait encore peu probable d'admettre que la morphine injectée est oxydée avant d'avoir le temps de pénétrer dans les cellules nerveuses sensibles (Hallion).

3° *La théorie Allergique d'Ostromislensky*

La théorie allergique d'Ostromislensky peut se

résumer de la manière suivante : après une administration quotidienne et suffisamment prolongée de morphine, apparaît dans le sang de l'homme et de l'animal une substance qui possède les propriétés d'un antigène. Bref, la morphine suscite dans l'organisme l'apparition d'un antigène qui, à son tour, fait apparaître un anticorps.

Cet antigène spécifique serait, pour Ostromislensky, une protéine cellulaire, unie rapidement en un sel protéinique, à la morphine, puis après élimination de celle-ci devenue libre. Après quinze à vingt jours cette protéine spécifique fait apparaître dans l'organisme une substance antagoniste. L'union de cet anticorps avec l'antigène détermine un état de choc, complexe de symptômes qui réalisent un état d'anaphylaxie. Si donc on supprime les injections de morphine, l'antigène, devenu libre, donnera lieu à des symptômes d'allergie. Ces symptômes disparaîtront par une nouvelle injection de morphine qui déviera l'antigène, le neutralisera pour quelque temps empêchant ainsi la réaction antigène-anticorps.

L'auteur fait valoir la ressemblance étonnante entre la crise d'anaphylaxie humaine et expérimentale et la crise d'abstinence morphinique de l'homme.

D'autre part, il insiste sur la persistance de

l'anticorps spécifique longtemps après la désintoxication complète du sujet. Une observation de M. White serait tout à fait démonstrative à ce sujet. La voici résumée : un morphinomane subit avec succès une crise de désintoxication et ne reçoit plus pendant plusieurs années aucune injection du toxique. Plusieurs années après la disparition complète de toute manifestation de toxicomanie, à l'occasion d'un rhume, il absorbe une potion contenant du sirop de morphine, prescrite par un médecin et dont il ignorait totalement la composition. Quelques heures après apparaissaient des signes d'abstinence exactement superposables à ceux qu'avait présentés ce malade au début de sa cure de désintoxication. Voici l'interprétation d'Ostromislensky : après la suppression de l'antigène, produit par la morphine, l'anticorps spécifique, comme tous les anticorps, persiste pendant des années. Une nouvelle administration de morphine, même faite à l'insu du malade, déclanche de nouveau une réaction antigène-anticorps.

Pour traiter cet état d'allergie. Ostromislensky préconise un produit chimique, le diphenyl-méthyl-pyralozonyl qu'il a dénommé « rossium » et qui serait doué d'une propriété antianaphylactique. Le même produit a donné de bons résultats entre les mains de A. Lambert.

4° *Théorie des modifications
de la perméabilité cellulaire*

Les théories des altérations générales que subit l'organisme au cours de l'accoutumance à la morphine, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent cependant pas expliquer les variations que présentent les différents appareils dans leur résistance à l'action réitérée de la drogue. Pour l'expliquer, on doit donc admettre des modifications plus particulières, plus difficiles à étudier aussi, et qui ont lieu dans la cellule même. On peut concevoir une modification de la perméabilité cellulaire et une hyposensibilité cellulaire vraie.

Des troubles de la perméabilité, aboutissant à une pénétration moindre du toxique dans l'élément cellulaire pourrait expliquer le phénomène de l'accoutumance. Cette théorie repose sur quelques données expérimentales indiscutables. Certes, le dosage de la morphine dans le cerveau ne décèle pas de différence notable entre la teneur de celui-ci chez l'animal accoutumé à la morphine et celui qui ne l'est pas. Mais, nous avons vu que ce n'est pas dans le cerveau entier qu'il faudrait doser cette substance, mais dans les quelques cellules sensibles dont la réactivité varie au cours de l'accoutumance. Nous manquons, évidemment, d'une méthode aussi pré-

cise. Par contre, il est facile de se convaincre de la modification de la perméabilité cellulaire du parenchyme nerveux au cours de l'accoutumance à la morphine, en étudiant sa réactivité vis-à-vis de substances variées. Ainsi, Cahen a pu démontrer que le chien et la souris accoutumés à la morphine présentaient une réactivité plus grande vis-à-vis des hypnotiques corticaux (chloralose, avertine) et non vis-à-vis des médicaments thalamiques (sonéxyl). De même, le lapin accoutumé à la morphine est plus sensible à l'action hyperthermique du macéré de levure de bière ou du tétrahydro B — naphtylamine.

Cependant, cette théorie ne peut expliquer le besoin de l'organisme accoutumé à une drogue. La théorie suivante l'explique en partie.

5° *Théorie de l'hyposensibilité cellulaire*

D'après cete théorie la cellule elle-même devient hyposensible à la drogue lorsque celle-ci est administrée pendant un certain temps. Si la sollicitation d'une cellule nerveuse sensible par une drogue est trop fréquemment répétée, chaque nouvelle sollicitation par une substance dont l'effet est dépresseur trouvera une cellule en état de moindre résistance. Ainsi pour déterminer les phénomènes habituels

il faudra une quantité plus forte de poison, jusqu'au moment où même des doses fortes ne pourront plus jamais obtenir l'effet habituellement observé sur des cellules saines. Cette théorie, proposée par Lewin, suppose une transformation complète de la vie de la cellule, incapable de réagir normalement à l'action de la drogue. Celle-ci est devenue un élément constitutif de la cellule nerveuse. La constitution chimique de la cellule est ainsi profondément bouleversée. L'alcaloïde s'est substitué aux lipides cellulaires, il est devenu indispensable à la vie de la cellule pathologique et le sevrage brusque, privant la cellule de l'alcaloïde provoque des signes de souffrance de celle-ci qui s'expriment par le tableau de l'abstinence.

Cette théorie a conduit à essayer un traitement rationnel : l'administration de lipoïdes comme adjuvant de la cure de désintoxication. Cette substance remplacerait ainsi dans la cellule nerveuse l'alcaloïde et lui ferait reprendre une vie et un fonctionnement normaux. Un sevrage brusque serait ainsi possible grâce à l'administration d'une huile lécithinée et cholestérinée, additionnée d'insuline (qui favorise les échanges de l'organisme intoxiqué). Grâce à cette préparation dont on administre 25 cc. par jour pendant 5 jours, Dupouy et Delaville ont pu obtenir des résultats inespérés. La désintoxica-

tion s'effectua en quelques jours sans douleurs. Parmi les centaines de cas ainsi traités par Dupouy et Delaville, Feuillade, etc. nous donnons quelques exemples. Les autres cas sont calqués sur le même type.

Observation N° XC (Dupouy et Delaville).

Léone Jo..., 31 ans, figurante, héroïne-mane depuis 2 ans 1/2 a connu la privation de la drogue dont elle a gardé un souvenir effroyable. La malade entre à l'hôpital prenant 1 gr. 20 d'héroïne en piqûres. Cure difficile, réussie en sept jours. La malade est guérie, reconnaissante, n'éprouvant plus le besoin et promettant de ne plus recommencer.

Observation XCIV (les mêmes)

Jean Sp..., 44 ans, rédacteur dans un ministère. Toxicomane depuis 24 ans à la suite d'une sciatique, de douleurs vésiculaires. Première cure brutale dont le malade garde un souvenir horrible. Cure facile par l'huile en sept jours.

Observation N° CI (les mêmes)

Philippe Gu..., 42 ans, représentant. Toxicomane depuis 20 ans. Plusieurs fois désintoxiqué par cure lente. Cure facile en 7 jours par l'huile.

6) *Théorie de la double intoxication (Krainik).*

Pour Krainik, la toximanie chronique serait conditionnée par l'équilibre instable entre deux facteurs d'intoxication différente : une intoxication exogène due au toxique importé qui entraîne une neurotonie vagale, altère les éléments de la défense, etc... et, d'autre part, une intoxication endogène, réflexe à la première, imputable aux produits chimiques et microbiens élaborés et non neutralisés par les cellules hépatiques (ou autres) troublées dans leur fonctionnement. La morphine tient en échec cette intoxication endogène au moyen d'une action combinée sur le système parasympathique et d'une excitation stimulante des éléments de la défense. La suppression du poison, libère les produits de décomposition ou d'oxydation de celui-ci (oxydimorphine, par exemple), nocifs par eux-mêmes, et, d'autre part, favorise l'intoxication de l'organisme par des produits endogènes. L'ensemble des troubles neuro-végétatifs, endocriniens, sanguins, biologiques qui en résulte, caractérise la crise d'abstinence. Ces troubles généraux peuvent être supprimés si, au cours du sevrage brusque, on stimule les moyens de défense de l'organisme à l'aide d'une substance de choc quelconque, vaccins

microbiens banaux (entérocoque, colibacille, staphylocoque, etc) dans les cas de Krainik.

Observation n° 1 (Krainik)

C..., 30 ans, héroïnomanes depuis 4 ans. Prend 1 gr. d'héroïne par jour (en prises). Suppression brusque de l'héroïne, sans accidents de sevrage grâce à l'injection de vaccin microbien (0 cc. 5), d'atropine et d'acétylcholine. Le traitement dure 6 jours.

Observation n° 2 (Krainik)

G..., 46 ans, morphinomanes depuis 4 ans, prend 0 gr. 45 de morphine par jour. On supprime brusquement le toxique et pendant 2 jours on administre 0 cc. 5 de solution de produits microbiens banaux et 0 gr. 0005 d'atropine, 2 fois par jour ; puis, l'atropine est remplacée par l'acétylcholine. Au bout de 3 jours, la cure était terminée sans aucun accident.

Observation n° 3 (Krainik)

J..., 34 ans, fume depuis 6 mois 2 pipes d'opium par jour. A tenté une cure de désintoxication, mais

a dû y renoncer en raison de troubles nerveux graves au lendemain du sevrage. Sevrage brusque et sans accident par l'administration de vaccin microbien et d'atropine.

7) *Théorie de l'action biphasique des alcaloïdes
de l'opium*

Amsler a insisté sur l'action très particulière de la morphine qui agit successivement en déterminant une dépression du système nerveux central, suivie d'une courte phase d'excitation à laquelle succède quelquefois une nouvelle phase de dépression. Cette action polyphasique des alcaloïdes de l'opium se retrouve encore dans toutes les autres propriétés pharmacodynamiques centrales ou périphériques : sensibilisation des nerfs périphériques à l'action de la cocaïne, puis leur désensibilisation ; même phénomène pour la cornée ; inhibition des processus d'inflammation, puis effet favorable à l'inflammation ; acidose, puis alcalose ; diminution des échanges des matières, puis son augmentation. Cette action biphasique des alcaloïdes de l'opium se manifeste selon un rythme particulier pour chaque appareil ou organe. On peut la comparer à l'action des alcaloïdes de l'ergot sur l'utérus, décrite

par Langecker : l'alcaloïde de l'ergot produit sur l'utérus une action *dynamique*, immédiatement visible et une action latente, *statique*, traduite par une modification de la réaction de l'organe à l'excitation sympathique. L'action statique apparaît après un certain temps d'administration de l'alcaloïde, s'accroît petit à petit, est proportionnelle aux doses. Cette action allobiotique (Amsler) est exactement l'action secondaire de la morphine qui se dégage au fur et à mesure de l'administration de cette drogue. L'action primitive, dépressive, dynamique disparaît petit à petit pour céder la place à l'action seconde, excitante, statique de la morphine. L'accoutumance à la morphine (comme d'ailleurs à bien d'autres substances, l'alcool par exemple), serait donc l'effet d'un changement d'équilibre entre deux actions normales de la drogue, l'action secondaire devenant tellement prépondérante par rapport à l'action primitive que l'effet final est l'action seconde, seule. L'action biphasique peut d'ailleurs être restituée en partie par une forte dose du toxique, ce qui explique la réapparition des phénomènes dépressifs chez les accoutumés par une très forte dose de morphine.

Pour Amsler, le phénomène primordial au cours de l'accoutumance serait la modification du système nerveux végétatif dans le sens de la sym-

pathicotomie, une modification de l'équilibre du calcium dans le sens de la perte de celui-ci ; la crise d'abstinence et la toxicomanie serait une véritable faim de calcium. D'ailleurs, l'auteur a constaté que l'accoutumance expérimentale était rendue plus facile chez les rats blancs par un régime rachitigène ou l'administration d'oxalate qui précipite le calcium ; qu'elle était au contraire empêchée ou rendue difficile par l'administration de calcium. Ce serait l'état d'alcalose due à l'hypocalcystie qui serait responsable de la plupart des troubles de l'accoutumance et de la morphinomanie. Le calcium et la vitamine D seraient donc utiles au cours de la cure de désintoxication ; il faut, d'autre part, les utiliser pour prévenir l'accoutumance.

CONCLUSIONS

1° L'intoxication aiguë par les alcaloïdes de l'opium est rare ; elle se traduit par des symptômes qui ne sont que l'accentuation de l'action pharmacodynamique de ces substances : la dépression du système nerveux central, utilisée en thérapeutique. Cette intoxication est très grave. Il faut recourir aussi rapidement que possible à l'administration des toniques généraux, des excitants du système nerveux central (lobéline). On pratiquera des lavages d'estomac avec une solution de permanganate de K (qui inactive l'alcaloïde excrété). On luttera contre l'asphyxie, cause habituelle de mort chez ces malades.

2° L'intoxication chronique par les alcaloïdes de l'opium est très fréquente. Elle est caractérisée par une transformation complète de l'organisme qui se manifeste par trois caractères principaux : la tolérance de l'organisme à des doses de toxique, habituellement mortelles ; l'accoutumance de certains

appareils (mais pas tous) à l'action du poison ; les troubles divers dus à la suppression de la substance. Ce dernier caractère ne peut être reproduit expérimentalement.

3° La pathogénie de cet état d'intoxication chronique par les alcaloïdes de l'opium est très complexe. On doit admettre la combinaison de facteurs multiples, modifications générales et perturbations individuelles de quelques cellules.

4° Les cellules accoutumées présentant vraisemblablement une hyposensibilité vraie à l'alcaloïde et des troubles de la perméabilité de leur membrane cellulaire.

5° Parmi les modifications générales, on doit retenir la possibilité de phénomènes d'allergie, où l'antigène serait produit secondairement par l'alcaloïde ; la crise d'abstinence serait due à une libération de cet antigène (Ostromislensky).

6° Au cours de l'accoutumance, il se produirait une accentuation de l'action statique, allobiotique (Amsler) des alcaloïdes de l'opium. Elle représente non seulement la prédominance de l'action d'excitation sur les phénomènes de dépression, mais encore elle est responsable des phénomènes génés-

raux dont les plus importants seraient une sympathicotomie, une alcalose et une hypocalcystie. La crise d'abstinence serait ainsi une véritable « faim de calcium » (Amsler).

Vu : le Doyen

Vu : le Président

TIFFENEAU.

L. TANON.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABE. — Nouvelles théories sur le morphinisme et son traitement. *Rev. Hyg.* 52, 1930, 365.
- AMSLER. — Uber Gewohnung an narkotische Gifte. *W. Kli. Wo.* 1935 I 816 Veraenderte Wirkung des Morphins bei Rachitis. *Arch. exp. Path.* 185, 1937 Weiterer Beitrag zur Frage du Gewohnung. *Arch. Exp. Path.* 169, 1932-33.
- BIBERFELD. — Ueber experimentelle Gewohnung an Schlafmittel. *Bioch. Ztsch.* 92, 1918.
- BRISSEMOND. — *Bull. Gén. Thérap.*, 1920.
- BUVAT-COTTIN. — Considérations cliniques et thérapeutiques sur les toxicomanies. Thèse, Paris 1936.
- CAHEN. — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale à la morphine. Th., Paris 1936.
- CLOETTA. — Ueber das Verhalten des Morphins. *Arch. exp. Path.* 50, 1903, 452.
- DELAVILLE et DUPOUY. — Procédé de désintoxication rapide. *Ac. Méd.* 111, 1934, 441.
- Le traitement des toxicomanies par l'émulsion des lipides. Thèse Méd. 12 déc. 1934, p. 1998. *Progrès Méd.* 8 Juin 1935, p. 963. *L'encéphale* 29, 1934, 145.

- FAUST. — Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. exp. Path. 44, 1900, 217.
- FEUILLADE. — Démorphinisation rapide, Lyon Méd. 1-9-35, p. 245.
- FLEISCHMANN. — Ueber der Morphingehalt des Blutes Bioch. Ztsch. 241, 1931, 233.
- GOLD. — On morphine habituation. Pharm. exp. Thèse 35, 1929, 365.
- GOUDOT. — Traitement et pronostic des toxicomanies. Thèse, Paris, 1936.
- HAHN. — Die Morphin Erkankungen. Heidelberg, 1927, 166 p.
- HALLION. — Sur le substrat anatomo-physiologique de la morphinomanie. Rev. Prat. Biol. Appl. 24, 1931, 257
- Sur le mécanisme physiologique de l'accoutumance à la morphine, ibid. 24, 1931, 194.
- Sur les propriétés physiologiques qui conditionnent l'accoutumance à un médicament et de la persistance du besoin que l'organisme en éprouve. Ibid. 24, 1931, 291.
- HATCHER et GOLD. — Mechanisen of morphine habituation. Pharm. Exp. ther. 35, 1929, 257.
- HOTTA. — On the cause of morphine habituation. Jap. med. Sc. 6, 1931, 1159.
- JOEL et ETTINGER. — Zur Pathologie du Gewöhnung. Arch. exp. Path. 115, 1926, 334.

- KLINGMANN et EVERTS. — The intensive treatement or morph. addiction *Jama*, 4-1-36, 18.
- KRAINIK. — Nouvelle thérapeutique des toxicomanies. *Monde Méd.* 873, 15-11-35.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique. Paris, Alcan 1924.
- LAMBERT. — Thérapeutique of ding habits. *New England J. of Med.* 1936, p. 72.
- LÉVY. — Sur l'accoutumance expérimentale. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 16, 1934, p. 63.
- MARMÉ. — Untersuchunger z. Morphinvergiftung. *D.M.W.* 9, 1884, 1927.
- MARQUIS. — Ueber die Verteilung des Morphins. *Chem. Zentr.* 1, 1897, 249.
- OSTROMISLENSKY. — Morphinism. *Med. Record.* 141, 19-6-35, p. 556.
- PLANT et PIERCE. — Recovery of morphine, *J. Pharm. exp. Ther.* 49, 1933, 432.
- POHLISCH. — Die kinder der Morphinisten. G. Thieme, Leipzig, 1934.
- POLCZ. — Toxicomanie Rauschgifte. *W.M.W.* 39, 25-9-37, p. 998.
- RUBSAMEN. — Experimentelle untersuchungen. *Arch. exp. Path.* 59, 1908, 227.
- SEEVERS. — Addiction potentialities of morphine. *J. Pharm. and exp. Ther.* 51, 1934.

- SOLLIER et MORAT. — Sympathique. Morphinomanie. Presse Méd. 38, 1930, 330.
- SPEER. — Das problem der Sucht. Ztsch. Neur.-u.-Psych. 157, 1937, 579.
- STRAUB. — Nachweis der Gifte. Leipzig, 1922.
- TATUM, COLLINS et SEEVERS. — Exp. chronic morphinism. J. Pharm. Exp. Th. 31, 1927.
- VAN DONGEN. — Pflugers Arch. 162, 1915.
- WEGER et AMSLER. — Arch. f. exp. Path. 183, 1936, 9. Zur Frage der Entwöhnung. W. Kli. Wo. 1936, 2, 1040.

